

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1012954

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1012954

51 Int.Cl.⁷
A61K31/55, A61P5/04, A61P25/24

22 Ingediend: 01.09.1999

41 Ingeschreven:
05.03.2001

47 Dagtekening:
05.03.2001

45 Uitgegeven:
01.05.2001 I.E. 2001/05

73 Octrooihouder(s):
Dr. Marcel David Waldinger te Amstelveen.
Dr. Dave Henry Schweitzer te Den Haag.

72 Uitvinder(s):
Dr. Marcel David Waldinger te Amstelveen
Dr. Dave Henry Schweitzer te Den Haag

74 Gemachtigde:
Drs. F. Barendregt c.s. te 2280 GE Rijswijk.

54 Het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die de 5-HT_{2A} receptor blokkeren.

57 De uitvinding heeft betrekking op het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die de 5-HT_{2A} receptor blokkeren en tevens een intrinsieke werking op de postsynaptische 5-HT_{2A} receptor bezitten (een inverse 5-HT_{2A} agonistische werking) voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor orale toediening voor gebruik bij de behandeling van symptomen die worden opgewekt door orchidectomie of door plasma-testosteron verlagende geneesmiddelen of testosteron receptor blokkerende geneesmiddelen. Bij voorkeur bestaat de farmaceutisch werkzame verbinding uit mirtazapine en/of mianserine, als zodanig of in de vorm van een zout, of in de vorm van een farmacologisch werkzaam metaboliet daarvan.

NL C 1012954

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Korte aanduiding: Het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die de 5-HT_{2A} receptor blokkeren.

Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker bij de Westerse man (van der Gulden e.a., 1994). De prevalentie ervan neemt zienderogen toe bij het ouder worden (Dunsmuir, 1998). Klinisch manifeste prostaatkanker treedt zelden op bij mannen
5 die jonger zijn dan 50 jaar. Van de aan prostaatkanker overlijdende patiënten is 93% ouder dan 65 jaar.

De behandeling van prostaatkanker bestaat uit chirurgische of chemische castratie. Orchidectomie (d.w.z. verwijdering van beide testikels) vermindert de hoeveelheid plasma testosteron
10 met circa 90%. De bijniere produceren de overige 10% van het plasma testosteron. Orchidectomie vermindert echter de concentratie van dihydrotestosteron, de actieve metaboliet van testosteron, met slechts 60%. Daarom wordt orchidectomie gewoonlijk gecombineerd met een volledige androgeen blokkade teneinde
15 ook de bijnier testosteron productie te verminderen (Maximale Androgeen Blokkade: MAB).

De medische (hormonale) behandeling van prostaatkanker bestaat uit het innemen van LH-RH agonisten, anti-androgenen of de combinatie van anti-androgenen inname met orchidectomie.
20 Behandeling met LH-RH agonisten leidt tot een lage plasma testosteron concentratie na circa 3 weken behandeling. Antiandrogenen, zoals flutamide, nilutamide, en bicalutamide, werken competitief ten opzichte van dihydrotestosteron ten aanzien van de binding aan androgeen-receptoren, hetgeen leidt tot een
25 verminderde negatieve feed-back ten aanzien van de LH-RH productie. Dit betekent dat ten gevolge van een toegenomen LH-RH productie en dus LH productie de testosteron concentratie zal toenemen. Daarom is het zeer belangrijk deze medicijnen te combineren met LH-RH agonisten teneinde er zeker van te zijn
30 dat er geen testosteron meer in het bloed aanwezig is dat anders een prostaattumor groei zou kunnen bevorderen. Op deze wijze kan MAB de effecten van castratie na orchidectomie versterken.

Veel patiënten die een orchidectomie hebben ondergaan of
35 behandeld worden met LH-RH agonisten danwel een combinatie van

deze behandelingen met anti-androgenen ondergaan, krijgen echter last van warmte-opvliegers ("hot flushes"), een verminderde libido, erectiestoornissen, gynaecomastie en een verminderde energie (Radlmaier e.a., 1990).

- 5 Hoewel hot flushes niet levensgevaarlijk zijn, kunnen zij zeer hinderlijk en kwellend zijn. Zij leiden vaak tot een aanzienlijke verminderde levenskwaliteit van mannen die er last van hebben (Frodin e.a., 1985).

10 Ten gevolge van een gebrek aan epidemiologisch onderzoek op dit gebied is de prevalentie van deze hot flushes bij mannen vooralsnog niet goed bekend.

Gevonden is nu een klinisch relevante vermindering van ernstige hot flushes en daarmee gepaard gaande transpiratie-aanvallen bij mannen.

- 15 Hoewel aanvragers niet wensen te worden gebonden aan enige theorie, zou het optreden van hot flushes bij mannen die waren onderworpen aan orchidectomie of behandeld worden met testosteron verlagende of testosteronreceptor blokkerende geneesmiddelen een gevolg kunnen zijn van een vermindering in de plasma
20 testosteron concentratie. Testosteron wordt omgezet in dihydrotestosteron en oestradiol. Een vermindering van de plasma concentratie testosteron leidt daarom vermoedelijk ook tot een vermindering van de plasma oestrogenen concentratie.

25 Neuro-endocriene studies doen vermoeden dat de binnenste lichaamstemperatuur regulering wordt bewerkstelligd in de hypothalamus (Rebar en Spitzer, 1987), die een grote hoeveelheid oestrogeen bevattende neuronen bevat (Bloom, 1998). Bovendien, is aangetoond dat neuronale oestrogeen concentraties geassocieerd zijn met serotonine (5-Hydroxytryptamine: 5-HT) neurotransmissie (Stahl, 1998). Flushes zouden gemedieerd kunnen
30 worden door deze banen, mogelijk onder invloed van 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C} receptor interacties.

Volgens de aanvragers zou de hypothetische betrokkenheid van 5-HT_{2A} receptors voorts kunnen worden onderbouwd door het
35 gegeven dat bij dierexperimenteel onderzoek bij de rat werd aangetoond dat hyperthermie als gevolg van 5-HT_{2A} stimulatie ontstaat (Mazzola-Pomietto e.a., 1995). Bovendien, is bij de mens gevonden dat toediening van metachlorophenylpiperazine (mCPP), een 5-HT_{2C/2A} receptor agonist, kan leiden tot zweten
40 en hartkloppingen (Kahn e.a., 1990).

De in de patiënten geïnduceerde vermindering in plasma testosteron concentratie en daarom ook vermindering van oestrogeen concentratie leidt vermoedelijk tot een activatie van de 5-HT_{2A} receptor.

5 De uitvinding heeft derhalve betrekking op het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die de 5-HT_{2A} receptor blokkeren en tevens een intrinsieke werking op de postsynaptische 5-HT_{2A} receptor bezitten (een inverse 5-HT_{2A} agonistische werking) voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor orale
10 toediening voor gebruik bij de behandeling van symptomen die worden opgewekt door orchidectomie of door plasma-testosteron verlagende geneesmiddelen of testosteron receptor blokkerende geneesmiddelen.

Bij voorkeur bestaat de farmaceutisch werkzame verbinding
15 uit mirtazapine en/of mianserine, als zodanig of in de vorm van een zout, of in de vorm van een farmacologisch werkzaam metabooliet daarvan.

Opgemerkt wordt dat mirtazapine, of (RS)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methylpyrazino(2,1-a)pyrido(2,3-c)(2)benzazepine,
20 bekend is als een antidepressivum. Bekend is voorts dat mirtazapine postsynaptische 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C} blokkerende eigenschappen bezit.

Mianserine, ofwel 2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-dibenzo[c,f]pyrazino[1,2-a]azepine, is eveneens bekend als een anti-
25 depressivum, doch bezit daarentegen een α_1 -receptorblokkerende werking.

Voorts wordt opgemerkt dat, hot flushes ook bij vrouwen voorkomen, maar deze hebben dan een geheel andere oorzaak, namelijk als onderdeel van het menopauzale syndroom, dat gere-
30 lateerd is aan een verminderde oestrogeen productie in het lichaam (Utian, 1972).

Wellicht kan mirtazapine hot flushes ook bij menopauzale vrouwen verminderen, doch dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek hiernaar is momenteel nog niet verricht (Tome and
35 Isaac, 1998).

Mirtazapine en mianserine verminderen de door een lage testosteron concentratie geïnduceerde hot flushes bij mannen derhalve waarschijnlijk door hun 5-HT_{2A} receptor blokkerende eigenschappen. Zowel mirtazapine als mianserine hebben een 5-
40 HT_{2A} receptor blokkerende werking. Zij onderscheiden zich van

andere 5-HT_{2A} receptor blokkerende verbindingen, zoals bijvoorbeeld ketanserine, door hun intrinsieke werking op de 5-HT_{2A} receptor, zgn. invers 5-HT_{2A} agonisme.

De in de volgende voorbeelden weergegeven gevallen zullen de uitvinding toelichten, zonder echter de beschermingsomvang daarvan te beperken.

Voorbeeld 1

Een 65 jarige man leed aan depressieve gevoelens, onverschilligheid en moeheid. Deze sombere gevoelens traden geleidelijk op in een periode van 4 maanden na orchidectomie ten gevolge van prostaatkanker. Sedert zijn orchidectomie leed hij ook aan hot flushes en daarmee gepaard gaande transpiratieaanvallen.

Mirtazapine in een hoeveelheid van 30 mg/dag werd voorgeschreven. Na twee weken vertelde de patient een sterke afname te hebben gekregen van de frequentie en intensiteit van zijn hot flushes en transpiratieaanvallen. Een klinische verbetering trad al na twee dagen na de aanvang van behandeling met mirtazapine op. Na twee maanden werd de behandeling gestopt. Binnen 1 week na het stoppen van mirtazapine traden de hot flushes en transpiratieaanvallen weer op. Het opnieuw innemen van mirtazapine 30mg/dag resulteerde wederom in een verdwijnen van de hot flushes en transpiratieaanvallen na 2 dagen.

Voorbeeld 2

Een 72 jarige man leed aan een verminderde libido, erectiestoornissen en transpiratieaanvallen na een combinatie van orchidectomie en MAB hetgeen werd bereikt door LH-RH therapie te combineren met flutamide om de androgeen receptoren te blokkeren. De patient werd mirtazapine 30 mg/dag voorgeschreven om hem te helpen van zijn hot flushes en transpiratieaanvallen af te komen. Na 1 week behandeling vertelde hij een significante vermindering in de frequentie en intensiteit van zijn hot flushes en transpiratieaanvallen te ervaren. Hij is 6 maanden met de inname van mirtazapine 30 mg/dag doorgegaan zonder dat de hot flushes en transpiratieaanvallen terug zijn gekomen.

Voorbeeld 3

Een 73 jarige man leed sedert 14 maanden aan hot flushes

en transpiratie-aanvallen die 2 weken na orchidectomie voor
prostaat carcinoom waren ontstaan. Deze hot flushes waren zo
frequent en ernstig zowel overdag als s'nachts aanwezig dat hij
sociale contacten begon te vermijden. Endocriene paroxysmale
5 syndromen werden uitgesloten. Patient kreeg mirtazapine 15
mg/dag voorgeschreven. Binnen 1 week werden de flushes en
transpiratie-aanvallen klinisch relevant verminderd.

Een verhoging van de dosering naar mirtazapine 60 mg/dag
resulteerde in een volledige verdwijning van de hot flushes
10 binnen 4 weken.

Het stoppen van de inname van mirtazapine 60 mg/dag leidde
weer tot het optreden van de flushes binnen 4 dagen. Herinname
van mirtazapine 15 mg/dag resulteerde weer in een verdwijning
van de flushes en transpiratie-aanvallen binnen 2 dagen. Het
15 continueren van mirtazapine 30 mg/dag gedurende 8 maanden heeft
niet geleid tot een heroptreden van de flushes.

Voorbeeld 4

Een 64 jarige man leed sedert twee jaar aan ernstige hot
20 flushes en transpiratie-aanvallen na orchidectomie ter behande-
ling van zijn prostaat kanker. Endocriene paroxysmale syndromen
werden uitgesloten. Patient werd behandeld met mirtazapine 15
mg/dag. Hij vertelde een significante vermindering van de hot
flushes te ervaren binnen 3 dagen na aanvang van de behande-
25 ling. Het gebruik van mirtazapine 15mg/dag gedurende 6 maanden
leidde niet tot een heroptreden van de hot flushes.

Voorbeeld 5

Een 66 jarige man leed sedert 4 maanden aan hot flushes en
30 de hierbij behorende transpiratie-aanvallen na orchidectomie
ter behandeling van zijn prostaat kanker. Endocriene paroxysma-
le syndromen werden uitgesloten. Patient werd behandeld met
mianserine 30 mg/dag. Patient vertelde een aanzienlijke vermin-
dering van zijn hot flushes te hebben gekregen binnen 1 week na
35 aanvang van de behandeling. Het gebruik van mianserine 30
mg/dag gedurende 3 maanden heeft niet geleid tot een heroptre-
den van de flushes.

LITERATUUR

40 1. van der Gulden JW, Kiemeney LA, Verbeek AL, Straatman H.

- Mortality trend from prostate cancer in the Netherlands (1950-89). *Prostate* 1994; 24: 33-38.
2. Dunsmuir WD, Hrouda D, Kirby RS. Malignant changes in the prostate with ageing. *British Journal of Urology* 1998; 82 (suppl.1): 47-58
3. Huggins C, Scott WW. Bilateral adrenalectomy in prostate cancer. Clinical features and urinary secretion of 17-ketosteroid and estrogen. *Ann Surg* 1945; 122: 1031-41
4. Radlmaier A, Bormacher K, Neumann F. Hot flushes: mechanism and prevention. EORTC Genitourinary Group Monograph 8: Treatment of Prostatic Cancer - Facts and Controversies, 1990: pages 131-140
5. Frodin T, Alund G, Varenhorst E. Measurement of skin blood-flow and water evaporation as a means of objectively assessing hot flushes after orchidectomy in patients with prostatic cancer. *Prostate* 1985; 7: 203-208
6. Rebar RW, Spitzer IB. The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1284-1288
7. Bloom FE. Neuroendocrine mechanisms: Cells and systems. In: Yen, SSC, Jaffe RB (eds.), *Reproductive Endocrinology*, 3rd edition, W.B. Saunders Company, London, blz. 2-24
8. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiat* 1998; 59 (suppl.4): 15-24
9. Mazzola-Pomietto P, Aulakh C, Wozniak K, Hill J, Murphy D. Evidence that 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane(DOI)-induced hyperthermia in rats is mediated by stimulation of 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology* 1995; 117: 193-199
10. Kahn RSm Wetzler S, Asnis GM, Kling MA, Suckow RS, Van Praag HM. Effects of m-chlorophenylpiperazine in normal subjects: a dose-response study. *Psychopharmacology* 1990; 100: 339-344
11. Tome MB, Isaac M. Mirtazapine in menopausal depression. *Eur. Neuropsychopharmacol* 1998; 8(suppl 2): S198
12. Utian WH. The true clinical features of the post-menopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *South African Med J*, 1972; 46: 732-737

C O N C L U S I E S

1. Het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die de 5-HT_{2A} receptor blokkeren en tevens een intrinsieke werking op de postsynaptische 5-HT_{2A} receptor bezitten voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor orale toediening voor gebruik bij de behandeling van symptomen die worden opgewekt door orchidectomie of door plasma-testosteron verlagende geneesmiddelen of testosteron receptor blokkerende geneesmiddelen.

2. Gebruik volgens conclusie 1, waarbij de farmaceutisch werkzame verbinding bestaat uit mirtazapine en/of mianserine, als zodanig of in de vorm van een zout, of in de vorm van een farmacologisch werkzaam metaboliet daarvan.

3. Gebruik volgens conclusie 1 of 2, waarbij de symptomen bestaan uit hot flushes en verhevigde transpiratie-aanvallen.

4. Gebruik volgens een of meer der conclusies 1 tot 3, waarbij het geneesmiddel bestaat uit een eenheidsdosering van 15 tot 60 mg/dag, bij voorkeur 15 tot 30 mg/dag mirtazapine of mianserine.

5. Gebruik volgens elk der voorgaande conclusies, waarbij het geneesmiddel zodanig wordt toegediend dat een dosering van 30 mg/dag mirtazapine tweemaal daags met een onderbreking van ten minste 6 uren wordt toegediend.

=====

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur			
Categorie *	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
A	PubMed, PMID: 9106912, UI: 97260793 Psychopharmacology maart 1997, vol. 130(2), blz. 144 - 151 (P. Mazzola-Pomietto e.a.; Nat.Inst.Mental Health, Bethesda) * samenvatting *	1 - 4	A61K 31/55 A61P 05/04 A61P 25/24
A	US-A-4.804.663 (L.E.J. Kennis en J. Vandenberg; Janssen Pharmaceutica N.V.) 14 februari 1989 * kolom 9, r. 11 - 33 *	1	Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7 A61P 05 A61P 25/24
T	DE-A-19.821.926 (G. Laakman) 18 november 1999 * kolom 1, r. 37 - 46 en r. 54 - 55; kolom 2, r. 8 - 12 *	1 - 5	
A	Repertorium 98/99, 1998, Nefarma, Utrecht * blz. 1092, Remeron (mirtazapine) * * blz. 1100, Tolvon (mianserinehydrochloride) *	4 - 5 4	Computerbestanden Epodoc PAJ WPI PubMed
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:			* Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad
Omvang van het onderzoek: volledig			
Onderzochte conclusies:			
Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen:			
Datum waarop het onderzoek werd voltooid: 3 april 2000		Vooronderzoeker: Dr.M.M. van Leijen	

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE
STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR.1012954**

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau 11 april 2000

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door het Bureau voor de Industriële Eigendom gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
US4804663 A	1989-02-14		
		PT82254 AB	1986-04-01
		GR860800 A	1986-07-21
		FI861328 A	1986-09-28
		FI81800B B	1990-08-31
		FI81800C C	1990-12-10
		DK143986 A	1986-09-28
		DK168537B B	1994-04-18
		NO861230 A	1986-09-29
		NO162765B B	1989-11-06
		NO162765C C	1990-02-14
		EP0196132 AB	1986-10-01
		JP61221186 A	1986-10-01
		JP6013511B B	1994-02-23
		JP1908510C C	1995-02-24
		AU5529786 A	1986-10-02
		HU42461 A	1987-07-28
		ES8705881 A	1987-08-01
		ZA8602279 A	1987-11-25
		HU195793 B	1988-07-28

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
		NZ215462 A	1988-09-29
		AU579232 B	1988-11-17
		SU1468419 A	1989-03-23
		FI893001 A	1989-06-19
		CA1256867 A	1989-07-04
		PH24016 A	1990-02-09
		KR9100165 B	1991-01-21
		KR9100437 B	1991-01-25
		IL78250 A	1991-05-12
		CS9103822 A	1992-05-13
		AT79379T T	1992-08-15
		DE3686341 A	1992-09-17
		LV5043 A	1993-06-10
		LT2071R R	1993-06-15
		IE58388 B	1993-09-08
		CN1022566B B	1993-10-27
		HK108794 A	1994-10-14
		CY1801 A	1995-02-17
		SG119294G G	1995-03-17
		LU88576 A	1995-03-21
		BG60432 B	1995-03-31
		CZ280767 B	1996-04-17
		LV5778 AB	1996-12-20
		SK280125 B	1999-08-06
<hr/>			
DE19821926 A	1999-11-18		
<hr/>			